UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1961 N° 218

La maladie osseuse de Paget

Caractère familial et dégénératif

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

(Mention : MEDECINE)

Présentée et soutenue publiquement en mars 1961

PAR

Amir Houchang BORZOUYÉ

MEMBRES DU JURY. { MM. MARQUÈS, *Président*
RIEUNAU
RUFFIÉ (R.) } *Assesseurs*
BRU
PLANEL, *Suppléant.*

IMPRIMERIE TOULOUSAINE V^ve^ R. LION
16, rue Lakanal, 16
TOULOUSE

1961

La maladie osseuse de Paget

Caractère familial et dégénératif

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . .. MM. Lazorthes.
ASSESSEUR. . . .. Caujolle.
DOYENS HONORAIRES..... Gorse, Calvet, Lefebvre. Brustier.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Vallois, Clermont, Ducuing, Ribaut, Nanta, Tapie.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale.....	MM	Mériel,
Clinique médicale.....		Gadrat.
Clinique chirurgicale et Gynécologie.		Fabre (P.).
Clinique chirurgicale et du Cancer.		Grimoud.
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie.....		Virenque.
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques.....		Bazex.
Clinique des Maladies de la Tuberculose et Pathologie interne.		Morel.
Clinique des maladies des voies urinaires.....		N..
Clinique médicale infantile et Puériculture.		Sorel (R.).
Clinique de Neurologie et Psychiatrie.		Riser.
Clinique obstétricale.....		Guilhem.
Clinique odonto-stomatologique.		Cadenat.
Clinique ophtalmologique....		Calmettes.
Clinique O.R.L. et de Chirurgie maxillo-faciale.....		Calvet.
Accouchement et Obstétricie sociale.		Pontonnier.
Clinique traumatologique des membres.		Rieunau.
Anatomie		Lazorthes.
Anatomie appliquée.....		Poulhès.
Anatomie pathologique.....		Fabre (J.).
Bactériologie, Hygiène, Médecine sociale.....		Andrieu.
Chimie biologique.....		Valdiguié (P.).
Electro-radiologie.		Marquès.
Embryologie.		Broussy.
Histologie.		Bimes.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.		Darnaud.
Médecine légale et du Travail		Planques.
Médecine sociale.....		Bounhoure.
Parasitologie.		Bouisset.
Pathologie chirurgicale.....		Dambrin.
Pathologie générale et Médecine expérimentale.....		Sendrail.
Physico-Chimie.		Auvergnat.
Physiologie.		Soula.
Physiologie appliquée et Pharmacologie.		Baisset.
Physique biologique et médicale.		Bugnard.
Propédeutique médicale		Géraud.
Thérapeutique.		Dardenne.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie gén. et comparée..	MM.	Coulouma.
Pathologie médicale.....		Laporte J.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Bactériologie.	Mme	Enjalbert.
Physiologie.	MM.	Laporte Y.
Chimie médicale.....		Douste-Blazy.
Physique médicale.....		Bru.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Histologie.	MM.	Planel.
Physiologie		Montastruc.
Anatomie pathologique		Boulssou.
Parasitologie		Ruffié (J.).

AGREGES

Pathologie médicale.....		Monnier.
		Ribaut.
		Delaude.
		Calazel.
Pathologie chirurgicale	MM.	Enjalbert.
		Ficat.
		Pasquié.
		Souquet.
Médecine légale et Médecine du Travail	MM	Grèzes-Rueff
Odonto-stomatologie.		Cadenat (H.)
Pédiatrie.		Bardier (A.)
Rhumatologie.		Ruffié (R.).

AGREGES LIBRES

Anatomie.	MM.	Thomas.
Obstétrique.		Deodati.
Oto-Rhino-Laryngologie. . ..		Claux.
Pathologie chirurgicale.....		Dieulafé.
Urologie.		Lhez.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle.	MM.	N...
Pharmacie chimique et Pharmacodynamie.		Caujolle.
Zoologie.		Delas.
Matière médicale.....		Vincent.
Chimie pharmaceutique.....		Blanc.
Botanique, Cryptogamie.....	Mme	Dulucq-Mathou
Pharmacie galénique.....	M.	Stanislas.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie. . . .. M. Couturier.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences appl. (Toxicologie).	M.	Bourbon.
Sciences naturelles.....	Mlle	Meynier.
	M	Roux.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Sciences naturelles.....	MM.	Breuil-aud.
Sciences physiques.....		Pitet.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal.....	M.	Roche.
Secrétaire.	Mme	Laffont.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1801.)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1961 N° 218

La maladie osseuse de Paget

Caractère familial et dégénératif

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

(Mention : MEDECINE)

Présentée et soutenue publiquement en mars 1961

PAR

Amir Houchang BORZOUYÉ

MEMBRES DU JURY. MM. MARQUÈS, *Président*
RIEUNAU
RUFFIÉ (R.) *Assesseurs*
BRU
PLANEL, *Suppléant.*

IMPRIMERIE TOULOUSAINE Vve R. LION
16, rue Lakanal, 16
TOULOUSE

1961

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MON PERE, A MA MERE

Pour les lourds sacrifices qu'ils se sont imposés. En témoignage de ma profonde affection et de mon infinie reconnaissance.

A MA FEMME

A MES FRERES ET SŒURS

A CEUX QUI ME SONT CHERS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur MARQUES

Professeur d'Electroradiologie
Directeur du Centre Régional Anti-cancéreux
de Toulouse

Il nous a accueilli avec la plus grande bienveillance et nous fait l'honneur de présider notre thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre reconnaissance et notre respectueuse gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur RIEUNAU
Professeur de Clinique traumatologique des membres
Chirurgien des Hôpitaux

Nous avons bénéficié de son précieux enseignement universitaire et hospitalier.
Nous l'assurons de notre vive reconnaissance pour la bienveillance qu'il nous a toujours témoigné.

Monsieur le Professeur RUFFIÉ
Professeur agrégé de Rhumatologie
Médecin des Hôpitaux

Avec l'expression de notre gratitude pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de siéger à notre jury.

Monsieur le Professeur BRU
Professeur à la Faculté

Qu'il nous soit permis de vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'enseignement que vous nous avez donné et pour la sollicitude que vous avez bien voulu nous témoigner.

Monsieur le Professeur PLANEL
Maître de Conférences
Agrégé d'Histologie et d'Embryologie

Nous lui témoignons notre sincère et très vive reconnaissance pour l'intérêt qu'il nous a porté et l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE

A Monsieur le Docteur COMBES
Chef de Clinique

Nous le remercions pour ses conseils et son aide amicale. Qu'il trouve ici le témoignage de notre amitié sincère.

A Monsieur le Docteur Paul HUGUES
Médecin des Hôpitaux psychiatriques
Expert des Tribunaux

Nous l'assurons de notre respectueuse amitié et de notre gratitude pour l'enseignement pratique qu'il nous a prodigué et l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné.

Introduction

Décrite en 1876 par Sir James Paget, l'ostéite déformante est l'une des maladies osseuses les plus fréquentes. Shmorl l'a rencontrée 30 fois sur 1.000 autopsies de sujets de plus de 40 ans. Elle s'observerait donc chez 3 % des sujets au delà de cet âge.

Elle s'observe surtout vers 60 ans et demeure beaucoup plus rare au voisinage de la quarantaine.

Contrairement à ce que l'on observe pour beaucoup d'ostéopaties elle n'est, en général, ni héréditaire, ni familiale. Les cas de maladie de Paget familiaux demeurent l'exception ; la littérature ne compte guère qu'une trentaine d'observations familiales (R. Roberts et J. Cohen, 1926, Gutman et Dasbach, 1936, H. Hanke, 1935 ; E. Martin, Lièvre, Lereboullet, Mouchet, 1940, De Sèze, 1950). Koller, en 1946, dans un travail d'ensemble sur le problème de l'origine héréditaire de la maladie de Paget groupe la quasi totalité des observations publiées.

Parmi les observations de maladie de Paget familiales rapportées dans la littérature, il y en est cependant de particulièrement démonstratives, où 3 et même 4 membres de la même famille sont atteints. Un cas concerne 2 jumeaux homozygotes, tous deux pagétiques.

On connaît des cas de maladie de Paget associés

à d'autres affections congénitales : atrophie pigmentaire de la rétine (Von Bogaert), angiome strié de la rétine (Franceshetti et d'autres) et diabète sucré (Moehling et Murphy).

Tous ces faits donnent à penser que ces cas de maladie de Paget familiale ne relèvent pas du hasard mais sont dus réellement à une prédisposition génétique. F. Koller arrive par l'étude statistique à la même conclusion : dans la population de Zurich la proportion d'ostéite déformante chez les individus de plus de 30 ans oscille autour de 0,013 % et à propos d'une observation de 3 cas familiaux de la maladie, le calcul des probabilités donnerait alors, s'il ne s'agissait que du hasard, une chance sur 3,5 milliard pour que 3 cas surviennent dans la même famille. Or une statistique de Gutman et Kasarch donne pour 103 familles de pagétiques :

— 99 familles avec 1 cas.
— 2 familles avec 2 cas.
— 1 famile avec 3 cas.
— 1 famille avec 4 cas.

Le calcul des probabilités montre que, si le hasard seul était en cause, on devrait avoir sur 103 familles :

— 102,87 familles avec 1 cas.
— 0,12 famille avec 2 cas.
— 0,00008 famille avec 3 cas.

et encore moins avec 4 cas.

De ces arguments cliniques et statistiques, il ressort que, bien qu assez faible, la proportion de maladies de Paget familiales est due à une prédisposition héréditaire, génétique. Mais si l'on veut considérer

la maladie de Paget comme une dystrophie congénitale, il reste à en expliquer l'apparition tardive.

L'ostéite déformante est une affection chronique et progressive dont le pronostic fonctionnel est souvent sérieux et qui comporte un pronostic vital parfois assombri par la transformation sarcomateuse des os atteints par la maladie.

Déjà Paget avait été frappé par la relative fréquence de cette dégénérescence sarcomateuse, en ayant observé trois cas, sur 8 malades suivis jusqu'à leur mort. Le malade qui fait l'objet de l'observation princeps de Paget mourut d'un sarcome du radius. C'est là donc une des complications la plus anciennement connues et actuellement bien classique de la maladie de Paget ; cependant la fréquence de cette dégénérescence sarcomateuse reste un des points aujourd'hui encore les plus discutés de la maladie. Si en 1946 le nombre des cas publiés était de 76, actuellement il dépasse la centaine. Mais ce nombre est encore statistiquement insuffisant et nous pensons qu'il est utile de rapporter fidèlement toute nouvelle observation. Tel est notre but en rapportant une observation de dégénérescence sarcomateuse survenue chez un sujet dont la sœur est également atteinte de maladie de Paget.

L'Observation

Le 27-4-1960, M. G... V..., âgé de 47 ans, est adressé au Centre Régional Anticancéreux de Toulouse, par son médecin traitant, pour une tumeur de nature suspecte, d'apparition récente au niveau de la région sternale et à évolution très rapide.

Ce malade ne présente aucun antécédent pathologique, si ce n'est une légère gêne à la marche, datant de 3-4 ans.

C'est un mois auparavant, en mars 1960, que le malade constate une tuméfaction indolore située sur la paroi thoracique antérieure, en regard des premières articulations chondro-sternales droites. Cette tuméfaction grossit rapidement ; une ponction pratiquée par le médecin traitant ne ramène ni pus ni sang. Les radiographies pratiquées à cette époque ne visualisent pas la tumeur et montrent une image thoracique normale.

— *L'examen clinique* révèle que cette tuméfaction, indolore à la palpation, du volume d'une mandarine, siège au niveau des premières articulations chondro-costales droites, au-dessous de l'insertion sternale du muscle sterno-cleido-mastoïdien et adhère à la paroi thoracique.

Mise à part cette tuméfaction, le tableau clinique est pauvre. L'état général n'est pas altéré, la tem-

pérature est aux environs de 37°, la tension artérielle est à 17/10 et le pouls régulier à 70, le malade pèse 70 kg. Il n'y a ni adénopathies ni hépatosplénomégalie. Une légère dysphonie durant depuis quelques jours motive un examen laryngoscopique qui ne décèle aucune lésion locale ou paralysie.

— *L'examen radiologique montre :*

1° Un processus du type condensant intéressant une grande partie du squelette. Le remaniement architectural est manifeste et le dessin trabéculaire est bouleversé.

a) La localisation céphalique se limite à la voûte cranienne. Les détails de la structure sont totalement effacés ou estompés, l'os paraît spongieux et assez radiotransparent. De nombreux foyers arrondis, calcifiés alternent avec des zones claires irrégulières.

b) Au niveau de la colonne vertébrale : les altérations osseuses intéressent surtout les dernières vertèbres lombaires. Les 4e et 5e vertèbres lombaires, ont des contours irréguliers, paraissent applaties, élargies transversalement, débordant latéralement leurs voisines. On remarque sur le cliché de profil la présence de productions ostéophytiques importantes. Ces vertèbres présentent le même remaniement structural pagétique se traduisant par un épaississement des travées et des zones de densifications non homogènes.

c) Le bassin est légèrement évasé. Les ailes iliaques, un peu épaissies, présentent des images de densifications étendues et irrégulières, tachetées de zones claires. On retrouve les mêmes lésions au niveau du sacrum, du pubis et de la partie épiphysaires proximale des humérus et des fémurs.

2° Au niveau du sternum, il existe à côté des manifestations de dysplasie pagétique (épaississement et désorientation des travées), un aspect typique du sarcome de l'os atteignant le manubrium sternal. Cet aspect se traduit sur un cliché de profil par :

— Une zone d'ostéolyse à contour irrégulier.

— Une rupture de la corticale.

— Un envahissement et une densification des parties molles dont la traduction clinique est la tuméfaction apparente sur la paroi thoracique antérieure. Ces signes attestent la malignité de la lésion.

En raison des images radiologiques suspectes et pour confirmer le diagnostic de dégénérescence sarcomateuse d'une maladie osseuse de Paget, on pratique des *examens complémentaires* :

1° Le T. R. élimine un néo-prostatique : la prostate est normale en volume et en consistance ;

2° L'examen histopathologique d'un fragment osseux prélevé au niveau du grand trochanter confirme le diagnostic de maladie de Paget : « Les travées osseuses sont de forme et d'épaisseur irrégulières avec trame découpée. Bordure ostéoclastique fréquente le long des travées et nombreux ostéoclastes volumineux. Les espaces médullaires sont de type fibromésenchymateux. Il n'existe aucune image de dégénérescence maligne dans le prélèvement » ;

3° La ponction de la tumeur donne l'impression de traverser des géodes pleines de sang. En effet, lorsqu'après pénétration on enlève le trocart, on constate un afflux de sang et c'est difficilement qu'on obtient un prélèvement du tissu résistant.

L'examen histologique des fragments recueillis montre dans le prélèvement quelques rares groupes de cellules néoplasiques étroitement tassées, paraissant de nature réticulaires (noyau clair, cytoplasme assez abondant, faiblement basophile, quelques mitoses et quelques atypies). Parmi ces cellules on observe, çà et là, quelques myéloplaxes ne paraissant pas pathologiques. En conclusion : sarcome à cellules peu différenciées ;

4° Taux de phosphatases alcalines : 12 U. Bodansky.

Taux des phosphatases acides : 9,9 U. B.

Urées sanguine : 0,50.

Glycémie : 0,90.

Calcémie : 106 mg 0/00.

V. S. G. : 20 %, 35 %, 45 %, 48 %.

Verne : 6 unités.

Examen hématologique :

Globules rouges	3 900 000
Globules blancs	5 400
Hémoglobine	85 %
Valeur globulaire	1,07
Poly. neutro.	65 %
Poly. éosino.	3 %
Poly. baso.	0 %
Lymphocytes	26 %
Monocytes	6 %

Du 29 avril au 25 mai 1960, le malade est mis en traitement radiothérapique et en 40 séances, il reçoit une dose totale de 10 000 r. réparties en 4 champs tangentiels : supérieur gauche, inférieur gauche, inférieur droit et supérieur droit. Chaque champ reçoit 2 500 r. à raison de 250 r. par séance. Ce traitement est bien supporté par le malade mais

n'entraîne pas de diminution apparente du volume tumoral. On constate, à la fin du traitement, une réaction cutanée moyenne au niveau de la surface irradiée.

Le malade sort du service, le 25 mai 1960, son état général est satisfaisant.

Nouvelle hospitalisation, le 1er juillet 1960, dans un tableau d'asphyxie aiguë par compression médiastinale se manifestant par : œdème et cyanose de la face et du cou, dyspnée et dysphonie importante. Les clichés pratiqués d'urgence montrent que le syndrome de compression est dû à l'extension en arrière de la tumeur déjà traitée qui envahit presque tout le médiastin supérieur. On remarque aussi dans les deux champs pulmonaires la présence d'un « lâcher de ballon », d'apparition récente, puisque le 27 avril 1960 l'image pulmonaire était normale.

Examens biologiques :

Phosphatases alcalines : 22 U. Bodansky.
Phosphatases acides : 8,8 U. B.
Urée sanguine : 0,55.
Glycémie : 1,1.

Formule et numération :

Globules rouges	3 500 000
Globules blancs	5 200
Valeur globulaire	1, 1
Plaquettes	63 000
Poly. neutro.	92 %
Poly. éosino.	0 %
Poly. baso.	0 %
Lymphocytes	4 %
Monocytes	4 %

Le traitement déplétif, la cortisone et l'oxygénothérapie amènent une fonte des œdèmes, une disparition de la cyanose et la libération des fonctions respiratoires, mais l'état général reste précaire, la tension artérielle est basse ; en 1 mois le malade a perdu 10 kg environ.

La tumeur s'étant montrée peu sensible à la radiothérapie, on tente un traitement chimiothérapique par la trichloréthylamine (RA 2).

Le 27 juillet 1960 un nouvel examen radiographique montre une expansion des images pulmonaires. Des opacités arrondies de type tumoral et de taille inégale occupent la majeures partie des deux champs pulmonaires.

Dans un premier temps, la chimiothérapie semble entraîner une légère amélioration clinique, mais dans les derniers jours de juillet se constitue une paraplégie flasque avec troubles sphinctériens.

L'examen radiologique de la colonne vertébrale montre l'effondrement de la quatrième vertèbre lombaire, dont le corps est profondément modifié dans sa moitié droite par une ostéolyse. Les 2e et 3e vertèbres lombaires se sont applaties et leurs contours sont très irréguliers.

On remarque aussi d'importants remaniements de l'image osseuse au niveau du bassin où de multiples géodes ayant chacune la grosseur d'un pois sont apparues.

L'état du malade va s'aggravant et malgré les transfusions et la thérapeutique symptomatique, il décède le 7 août 1960. Il n'a pas été pratiqué d'autopsie. Au cours de l'hospitalisation de M. G... V..., nous avons pratiqué une enquête étiologique et

nous avons constaté que la sœur de ce malade présentait une maladie de Paget, cliniquement et radiologiquement confirmés. Nous nous trouvons donc en présence d'une maladie de Paget à caractère familial.

Dégénérescence sarcomateuse dans la maladie de Paget

Après la description de cette observation, il nous a paru intéressant de reprendre la description clinique et anatomopathologique de la tumeur pagétique, nous verrons que la dégénérescence présente des caractères propres, nettement différents des sarcomes primitifs osseux. Nous verrons aussi qu'à l'uniformité de la symptomatologie clinique s'oppose la variété des formes histopathologiques.

I) ETIOLOGIE

I) *La fréquence* de cette dégénérescence est des plus contreversée et les opinions des auteurs qui se sont intéressés à cette complication sont divergentes et contradictoires. Nous avons vu que PAGET semble l'avoir noté3 fois dans ses huit observations ; peu après lui, CHRISTELLER insistait sur la grande fréquence des transformations malignes.

Dans les années qui suivirent, un courant d'opinion inverse se dessina : tandis que LERI se contentait de dire que « la maladie de Paget prédispose au cancer et à celui des os en particulier », sans ajouter de précision numérique, SPEISER, en

1928, mettait l'accent sur l'extrême rareté de l'ostéosarcome : cet autour ne retrouvait que 16 cas authentiques publiés dans la littérature et WANCKE, en 1932, n'en retenait même que 15 comme certains. SHURCH et UEHLINGER estimaient de 0,6 % à 0,9 % la fréquence de la dégénérescence sarcomateuse. NEWMAN, sur 82 cas de maladie de Paget ne relevait que 2 cas de sarcome.

Or, en 1931, BRADLEY, COLEY et SHARP soutiennent une opinion entièrement opposée ; ces auteurs, dans une importante étude, attribuent à cette complication une fréquence de 28 %, taux vivement discuté ultérieurement par SNAPPER.

Les statistiques récentes donnent des pourcentages variables :

PACKARD	7,7	%
DA COSTA	9,5	%
GRUMER	9	%
BIRD	11	%
SEAR	2	%
SHURCH et UEHLTINGER	1	%
GODMAN, SÈGALE et ALBERTINI	10	%

Les observations rapportées dans la littérature de langue française sont de plus en plus nombreuses et nous relevons celles de AUVRAY (1910), SARBAZES, RICHOU, JEANNENEY et MATEY CORNAT (1926), GOUGEROT, ISAY et STEHELIN (1931), HAGUENEAU, GALLY et DAUM (1934), JEANNENEY et LAPORTE (1935), BANZET, DELARUE et ELBIM (1935), H. GRIZAUD (1936), JEANNENEY et CRETIN (1936), DENIZET (1940), LAYANI et OLIVIER (1946), LASSERRE (1947), DE SÈZE et LEFÈVRE (1947), BÉTOULIÈRES, ROMIEU et GUIBERT (1948), LAYANI et DURUPT (1950), DE SÈZE et ROBIN (1952), VULPIAN et KIRSH (1950), PRAS-

TICAS (1952), DITHOIS (1951), LIÈVRE (1952), BODEN-REIDER (1953), J.-A. OLIVIER (1953), SALAUN, POROT et GIRARD (1956), LEROUX-LEBARD (1957), ROUSSEL, SHOUMACHER, PERNOT et HAEFELI (1959), PONS, FOURNIER et Mlle AYROLLES (1960).

F. LAYANI et Cl. OLIVIER, réunissant plus de 400 cas à partir de statistiques de PACKARD, STEELE, KIRKBIRDE, DA COSTA, LŒCKE et BIRD, estiment à 8 % la fréquence moyenne de la dégénérescence sarcomateuse. Cette opinion concorde avec celle de FÈVRE qui, en 1937, concluait à une fréquence moyenne de 5 %.

A vrai dire, il est extrêmement difficile de savoir combien de maladies de Paget dégénèrent. En effet, comme nous allons le voir, c'est là une complication de survenue tardive, parfois difficilement reconnaissable et il est possible qu'un grand nombre de pagétiques meurent d'un ostéosarcome méconnu. Pour qu'une statistique soit valable, il faudrait qu'elle comporte exclusivement des observations de sujets atteints d'ostéite déformante suivis jusqu'à leur mort et avec protocole anatomoclinique.

Il y a tout lieu de penser que l'ostéosarcome est plus fréquent qu'on ne le croit généralement et c'est bien le sens qui se dégage d'une discussion ouverte récemment par GUTMAN, à propos d'une communication sur « l'ostéoporose circonscrite du crâne ». Une meilleure connaissance de cette complication permettra sans doute d'apprécier plus exactement sa réelle fréquence et LAYANI et DURUPT pensent que « les quelques cent observations de la littérature sont loin de répondre à la réalité », qui leur paraît nettement sous-estimée.

II) *La localisation* de la tumeur a des caractères

propres et il existe des localisations de prédilection. D'après les statistiques de Bradley, les os frappés de dégénérescence sarcomateuse sont par ordre de fréquence décroissante : le fémur, le tibia, le crâne, l'os iliaque, l'omoplate et le rachis. Il semble que les localisations fémorales et tibiales soient de loin les plus fréquentes résumant à elles seules plus de la moitié des cas publiés.

Néanmoins, il est intéressant de faire remarquer que contrairement à ce qu'il est d'usage d'observer dans l'ostéosarcome primitif, les atteintes des os plats ne sont pas négligeables, puisqu'elles correspondent à 1/4 des cas environ.

D'après Coley et Sharp (1928), passé 50 ans, 100 % des sarcomes surviendraient chez des pagétiques. Mais deux notions essentielles dominent la topographie de la dégénérescence sarcomateuse de la maladie de Paget.

1°) Les lésions sarcomateuses se développent exclusivement sur des territoires pagétiques. L'ostéosarcome ne se développe jamais sur un os sain. Si les quelques observations retrouvées dans la littérature semblent faire l'exception à cette règle (Goodhart (1878), Babonneix (1928) et Widiez et Kimback, Davie (1937), en réalité celles-ci demeurent discutables, car l'examen histologique manque ou révèle des lésions peu démonstratives. C'est ainsi que Paterson, Toledo et Di Piete intitulent leur communication : « maladie de Paget et pseudo sarcome ».

2°) Le processus sarcomateux peut se développer non seulement sur un os pagétique isolé, mais aussi atteindre d'emblée plusieurs points du squelette frappé d'ostéite déformante.

Une dizaine d'observations sont à cet égard très

démonstratives ; c'est le cas de l'observation de Layani et Durupt où une double flambée sarcomateuse a été constatée au même moment sur la branche iliopubienne gauche et sur la région sus-cotyloïdienne droite. Nous verrons ultérieurement la portée que peut avoir cette notion de foyer pluricentrique pour la compréhension générale de l'ostéosarcome pagétique.

Toutefois, cette atteinte, volontiers polyosseuse, n'apparaît pas toujours d'emblée comme dans l'observation de Hagueneau, H. Gally et P. Daum où un ostéosarcome de l'extrêmité inférieure du fémur précéda de plusieurs mois l'apparition de localisations rachidiennes et craniennes, auxquelles le malade succomba.

Dans les observations de cet ordre, il n'est pas impossible que les atteintes des divers territoires aient été contemporaines mais dépistées à des périodes différentes. En effet, certains auteurs (Albertini et Speiser), ont pu retrouver les images histologiques d'ostéosarcome en plusieurs points du squelette atteint par la maladie de Paget, alors que les lésions étaient restées cliniquement et radiologiquement muettes.

III) *Circonstances d'apparition.* — Le fait majeur réside dans l'apparition tardive de l'ostéosarcome. Il ne se manifeste au plus tôt que 12 à 15 ans après le début de la maladie, lorsque celle-ci a déterminé une atteinte profonde de la structure de l'os.

En raison de ce caractère éminemment tardif, on conçoit que dans la majorité des cas l'ostéosarcome s'observe au cours des maladies de Paget qui ont frappé plusieurs segments du squelette et qu'on le rencontre plus rarement dans les formes monoos-

téiques qui ne représente, comme le souligne Gordet dans sa thèse de 1937, qu'un stade de début de l'ostéite déformante.

Ce caractère ne saurait toutefois être considéré comme absolu, Layani et Durupt signalent le cas d'un malade où l'ostéosarcome survint dans une forme exclusivement localisée au bassin ; il en était de même dans l'observation de Geestel et Janker (1933) et Jaffe (1959) cite 7 cas personnels de sarcome sur des maladies de Paget localisées à des segments limités du squelette.

Le caractère tardif de l'ostésarcome explique que l'on observe la dégénérescence sarcomateuse avec un maximum de fréquence entre 55 et 65 ans. Il n'est pas exceptionnel que les sujets frappés soient beaucoup plus âgés (73 ans dans l'observation de Franck et Newman ; 78 chez le malade de Jancker et Gustel ; 80 ans chez le malade de Layani et Olivier).

Cette notion d'âge est sans conteste l'un des caractères les plus singuliers, car à l'inverse l'ostéosarcome primitif est le propre des sujets jeunes et devient rarissime après 50 ans. Dans les trois statistiques de 217 cas que rapportent dans leur livre Nove-Josserand et Tavernier, aucun des malades atteints de sarcome primitif ne dépasse l'âge de 50 ans.

Quant au traumatisme noté dans quelques observations (Wancke (1932), De Sèze et Lefebre (1947), Grizaud (1935), il ne saurait avoir que la valeur de cause occasionnelle ou de circonstance révélatrice.

II) LES ASPECTS CLINIQUES

Nous distinguons les cas où le sarcome survient sur une maladie de Paget connue et les cas où le sarcome est révélateur d'une maladie de Paget.

I) *La maladie de Paget est connue.*

En règle générale toute apparition de symptômes nouveaux chez un pagétique suivi devra faire rechercher systématiquement la dégénérescence.

Dans certains cas, l'attention est attirée par des symptômes de grande signification.

1°) *Douleur* c'est le signe le plus constant et le plus fidèle. On la retrouve dans la plupart des observations. C'est souvent elle qui amène à consulter.

Il s'agit de douleurs bien différentes des douleurs habituelles des pagétiques, car elles sont fixes, toujours localisées au même endroit, extrêmement tenaces, rebelles aux médicaments usuels, empêchant le malade de dormir. Souvent elles sont moins intenses mais leur apparition doit être considérée comme suspecte chez un malade qui ne souffrait pratiquement pas avant. Il peut s'agir aussi de douleurs systématisées appartenant à un syndrome neurologique. Campbel et Whitfeld ont observé 3 cas de compression médullaire ou de compression de la queue de cheval. Les ostéosarcomes du rachis pagétique, malgré leur rareté, ont une physionomie clinique assez bien définie du fait de leur localisation habituellement lombaire et de leur développement vers le canal rachidien. Ils se traduisent pas un syndrome de compression radiculo-médullaire, d'évolution rapide aboutissant le plus sou-

vent à une paraplégie flasque, avec troubles sphinctériens importants.

En cas de localisation cranienne, l'apparition d'une céphalée progressive paraît être habituelle.

Toutefois ces douleurs ne sauraient être considérées comme constantes et leur fréquence ne paraît pas dépasser 50 % des cas, du moins à la période initiale de la transformation maligne.

2°) *Les fractures spontanées* constituent dans un tiers des cas un mode de découverte de la maladie.

On sait que les fractures spontanées sont possibles au cours de l'ostéite déformante et cela en dehors de tout processus sarcomateux. Francheteau — thèse 1924 — estime leur fréquence à 15 % des cas, Lewin en relève 50 cas sur 251 observations, Looser 7 cas sur 38 observations.

Ces fractures affectent surtout les os longs, parmi ceux-ci le fémur et le tibia sont des localisations d'élection, les os plats sont épargnés très probablement pour des raisons mécaniques.

En fait, il apparaît qu'une fracture spontanée chez un pagétique doit systématiquement faire penser à un processus sarcomateux, car elle constitue un signe révélateur assez fréquent. Plusieurs observations montrent que certaines fractures spontanées furent d'abord rapportées à l'ostéite déformante seule (Cabot, Parenti, Lucke, Brailsford) et que l'évolution rectifia le diagnostic. L'examen radiologique est capital et on attachera de l'importance à l'aspect irrégulier et flou de la corticale au voisinage du foyer de fracture et aux zones d'ostéolyse extensive. De plus, ces fractures, on le conçoit, ne consolident jamais contrairement à ce que l'on observe pour celles affectant l'ostéite déformante sans dégénérescence.

Pour Banzet, la fréquence des fractures spontanées au cours de la maladie de Paget, avec dégénérescence, serait à opposer à leur rareté dans la maladie de Paget simple.

De toute façon la relative fréquence de ces fractures spontanées mérite d'être soulignée, car cette éventualité est plus rare dans l'ostéosarcome primitif.

Toutefois douleurs et fractures spontanées peuvent manquer et le sarcome se manifester uniquement par une tumeur.

3°) *La tumeur sarcomateuse.* — Elle est le signe tardif d'un ostéosarcome ayant évolué à bas bruit. L'examen local montre une tuméfaction profonde, douloureuse au palper, faisant corps avec l'os. A son niveau les téguments sont lisses, tendus et chauds, le tissu cellulaire sous-cutané est œdémateux.

A un stade plus avancé, le membre est déformé « en gigot » et une circulation collatérale se développe, mais il n'existe aucune adénopathie dans le territoire lymphatique correspondant. A cette période l'impotence fonctionnelle est rapidement considérable.

Ainsi :

— douleur,
— fractures spontanées et
— tuméfaction sarcomateuse

semblent réaliser la triade clinique caractéristique de l'ostéosarcome pagétique. Il faut savoir que cette triade est rarement complète même à un stade avancé de l'évolution. C'est dire l'importance des examens radiologiques qui constituent le véritable pivot du diagnostic, encore que les anomalies ra-

diologiques soient parfois d'interprétation difficile à la phase initiale de l'ostéosarcome.

II) *La maladie de Paget n'est pas connue.*

Le sarcome est découvert le premier, mais celui-ci présente certains caractère particuliers qui font soupçonner la maladie de Paget sous-jacente.

1°) Le sarcome survient chez un sujet d'âge mûr et nous avons vu que d'après Coley et Sharp, passé 50 ans, 100 % des sarcomes surviendraient chez des pagétiques ; mais notre malade n'avait que 47 ans et dans les observations que nous avons consultées le sujet le plus jeune avait 45 ans et le sujet le plus âgé 80 ans.

2°) La tumeur atteint plus souvent l'homme que la femme, mais ceci n'a rien d'étonnant car la maladie de Paget frappe plus souvent l'homme que la femme.

3°) On devra rapporter à la maladie de Paget ce sarcome si particulier par des examens complémentaires :

La radiographie. — Certains sont facilement reconnus, les radios montrent une maladie de Paget généralisée comme le malade de notre observation, mais d'autres cas sont plus délicats à diagnostiquer lorsqu'il s'agit de forme monoostéique. La diversité et la variabilité de la fréquence de cet ostéosarcome découlent justement de l'interprétation radiologique de la forme mono-osseuse.

— Ce sont ces cas où il nous paraît indispensable pour faire la preuve de la maladie de Paget, de rechercher des arguments dans l'examen radiographique du squelette entier, les dosages biologiques et surtout par l'examen anatomopathologique du tissu osseux recueilli par ponction biopsie osseuse.

III) LES SIGNES RADIOLOGIQUES

L'image radiologique classique de l'ostéosarcome pagétique est tardive. Nous n'insisterons pas sur l'aspect bien connu « en feu d'herbe » qui témoigne non seulement de la rupture de la corticale mais aussi de l'envahissement des parties molles par les spicules osseuses néoplasiques. A ce stade, l'aspect radiologique ne fait que confirmer un diagnostic déjà posé ou tout au moins fortement soupçonné par le seul aspect clinique.

Il est beaucoup plus important et beaucoup plus délicat de reconnaître la dégénérescence sarcomateuse à la phase initiale alors que les images radiolagiques sont loin d'être typiques.

1°) *Devant un syndrome douloureux* frappant par sa fixité et son accentuation progressive, il est rare que le premier cliché emporte d'emblée la conviction et beaucoup d'auteurs soulignent la nécessité de clichés pris à 15 jours d'intervalle qui, seuls, permettent de suivre l'évolution des images suspectes et de porter le diagnostic.

Les altérations de la corticale qui constituent les anomalies majeures passent par trois stades :

1°) Simple boursoufflement de la corticole réduite à un mince liseré bordant une zone aréolaire.

2°) Aspect nuageux de la corticale contrastant avec la densité de l'os avoisinant.

3°) Enfin érosion et stratification de la corticale en une zone limitée.

Ces altérations de la corticale se doublent généralement d'un processus lacunaire à contours flous où se perdent les lignes de force. Ces zones, où l'os

présente un aspect estompé, vermoulu, sont souvent de faible étendue mais présentent une extension rapide, nettement visible sur les clichés pris à deux semaines d'intervalle.

2°) *En présence d'une fracture spontanée,* l'aspect initial est également loin d'être typique et peut faire hésiter. Ici encore c'est l'aspect flou de la corticale au voisinage du foyer de fracture (et sur le bord interne seulement) et les géodes extensives dans le corps de l'os qui feront suspecter la dégénérescence. Les clichés successifs montrent que les fragments loin de se consolider présentent une lyse de plus en plus prononcée et extensive, tandis qu'apparaissent sur le bord interne de la corticale des petites spicules nuageuses, prélude de l'image en « feu d'herbe ».

Dans le cas beaucoup plus rare de réticulosarcome, l'image radiologique est constituée par de véritables géodes ou pertes de substance plus ou moins étendues dans un tissu typiquement pagétique.

En cas de localisation cranienne, ces images, ainsi que le souligne Bétoulières, rappellent celles de l'ostéoporose circonscrite du crâne, mais c'est là une forme rare du sarcome pagétique.

Malgré tout, les images radiologiques de l'ostéite déformante simple, peuvent rendre très difficile la lecture de ces tumeurs osseuses latentes qui, au reste, ne sont pas toujours malignes.

Enfin, pour affirmer la dégénérescence, hormis les cas évidents, il faut toujours un protocole anatomopathologique.

IV) LES DIVERS TYPES HISTOLOGIQUES

La néoplasie pagétique ne revêt pas un caractère uniforme, elle peut être bénigne ou maligne et le type cellulaire peut également varier, mais ces derniers sont toujours issus de cellules conjonctives que l'on peut ainsi classer :

A) *Tumeurs bénignes.*

Cornil et Coll. individualisent 3 groupes.

a) Fibrome simple. — Ce sont des fibromes banaux constitués par une prolifération fibrocytique serrée au sein d'une trame de faisceaux collagènes normaux.

b) *Histiocytomes simple ou métaplasique.*

1°) *Simple.* — Un cas analogue est rapporté dans une observation de Cornil et Coll. Ils observent une tumeur conjonctive avec des cellules fibroblastiques associées à des cellules arrondies et riches en cytoplasme. Certaines de ces cellules sont multinuclées, affectant l'allure de myéloplaxe, il n'y a pas de mitose mais on trouve des plages de nécrose étendue.

2°) *Métaplasique.* — Parmi ces histiocytomes certains peuvent subir une métaplasie vers un type cellulaire donné. C'est ainsi que dans le cas de Cornil et Coll. les histiocytes subissent une évolution vers les cellules plasmocytaires ou vers d'authentiques myéloplaxes chargés de pigments hémosidériniques.

B) *Tumeurs malignes.*

Ce sont surtout elles qui ont été décrites jusqu'à présent. Leurs aspects sont variés, conférant à ces tumeurs une malignité différente. Les formes habituelles sont essentiellement de deux types : le sarcome ostéoblastique et le fibrosarcome.

1°) Le sarcome ostéoblastique pur ne paraît pas très fréquent (Bradley, Coley et Sharp). L'étude histologique révèle exclusivement des plages d'ostéoblastes néoplasiques reconnaissables à leur noyau de forme très irrégulière présentant des mitoses atypiques.

Ces formations sont disséminées dans un tissu osseux présentant les altérations propres à la maladie de Paget sans qu'il existe des points où apparaissent des transitions ; les deux processus pagétiques et sarcomateux sont, en effet, étroitement liés. Gally, Hagueneau et Daum ont signalé quelques cas analogues.

2°) Le fibrosarcome est peut-être plus connu (Bird 1927, Ségale 1928, Geestel et Janker 1925, Banzet, Delaru et Elbim 1935, Lasserre 1936, Layani et Olivier 1946). Les coupes montrent dans un stroma fibreux une différenciation fibrosarcomateuse, formée d'éléments cellulaires allongés, fusiformes, monstrueux disposés en larges faisceaux ou en plages homogènes.

3°) En réalité, dans la plupart des cas, il s'agit d'ostéosarcome polymorphe, à tissus combinés où stroma et ostéblastes participent au processus sarcomateux ; aux plages d'ostéoblastes néoplasiques s'associent des différenciations fibroblastiques plus ou moins accusées. Il est difficile de fixer la fréquence relative de ces divers aspects car dans nombre d'observations le type microscopique n'est pas précisé

et l'on parle d'ostéosarcome sans donner de détails complémentaires.

4°) Il semble cependant que l'on puisse rencontrer, beaucoup plus rarement il est vrai, des tumeurs complexes réalisant en quelque sorte des formes de transition. Dans l'observation de GOUGEROT, ISAY et STEHELIN, LEROUX conclut à un sarcome polymorphe d'origine médullaire probable. P. BÉTOULIÈRES et ses collaborateurs ont observé des réticulosarcomes (sarcome d'EWING) se rapprochant par leurs caractères structuraux du réticulosarcome d'OBERLING. Ces formes se rencontreraient volontiers dans les localisations craniennes. L'examen histologique montre un grand polymorphisme cellulaire, donnant parfois un aspect pseudo-plasmodial. La richesse des lumières vasculaires réalise un aspect angiomateux. Ainsi l'ostéite déformante pourrait être compliquée non seulement de néoplasie du tissu osseux fondamental mais encore du tissu réticulo-histiocytaire appartenant à la mœlle osseuse et comportant, comme nous le verrons, un pronostic un peu moins sévère. C'est dans ce cadre que nous rangeons la tumeur que présentait le malade de notre observation.

5°) Il existe enfin un point qui mérite d'être discuté : c'est celui de l'existence non exceptionnelle de cellules géantes du type myéloplaxe. De nombreux auteurs ont, en effet, signalé, au sein de la tumeur pagétique, de grandes cellules hypertrophiées, de dimensions variant de 40 à 200 microns. Ces cellules possèdent de nombreux noyaux, pouvant aller jusqu'à 100. Cet aspect rappelait étrangement la cellule à myéloplaxe. Le fait est certain et dans la littérature on trouve les cas de :

— BANZET, DELARUE et ELBIM, signalant la présence de myéplaxes disséminés autour de la tumeur sarcomateuse au sein du tissu pagétique.

— Speiser : 2 cas, tumeur à myéloplaxes associés à un sarcome.

— Lasserre rapporte la biopsie d'un cas de Paterson montrant des cellules géantes multinucléées.

— Mallet, Gasne et Lefevre signalent une tumeur à cellules fusiformes où l'on distingue des plasmodes multinucléés.

— Cornill et Coll. rapportent un histiocytome giganto-cellulaire et un réticulosarcome avec différenciation à myéloplaxe.

— Davie et Cooke publient des maladies de Paget associées à des myéloplaxes.

— Russel : ostéoblastome malin et maladie de Paget.

Interprétation de ces faits.

1°) Le terme de myéloplaxe est considéré par beaucoup d'auteurs comme impropre. C'est pourquoi Stewart propose d'adopter le terme d'ostéoclastome faisant état de la grande similitude qui existe entre les cellules géantes de cette tumeur et les gros ostéoclastes des lésions osseuses avec résorption. En effet, ces cellules ne semblent nullement dériver de la mœlle osseuse et n'ont aucun rapport avec les mégacariocytes situés normalement dans la mœlle osseuse.

2°) Classiquement la tumeur à myéloplaxes est considérée comme bénigne, mais Russel ayant observé trois ostéosarcomes, distingue les cas survenant chez les sujets à squelette sain et les cas survenant sur les sujets atteints d'affection osseuse. Snapper en déduit que l'existence indiscutable de ces cellules géantes qui, on le sait, fait toujours défaut dans la maladie de Paget non compliquée, peut être considérée comme le premier indice d'une évolution maligne. L. Mallet, Gasne et Lefèvre, en 1941, ont

pleinement confirmé la réalité de ces faits, en montrant à propos d'une observation, que la constatation de cellules dites à myéplaxes n'est pas une preuve de bénignité et ne saurait en rien permettre d'affirmer la radio sensibilité.

Il paraît donc que la tumeur à myéplaxes ne constitue pas une complication de la maladie de Paget, comme on a pu le soutenir, mais seulement que l'existence de cellules géantes type myéloplaxe est fréquemment retrouvée au cours et surtout au début des dégénérescences sarcomateuses.

V) LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

A) *Le syndrome humoral.*

1°) *Les phosphatases.* — L'examen du sang ne révèle en pratique qu'un seul stigmate : l'augmentation considérable de l'activité phosphatasique. Toutefois l'augmentation de l'activité phosphatasique n'est considérable que dans la maladie de Paget évolutive. Elle peut manquer dans certaines formes, surtout dans les formes localisées ou de début et lors de phase de rémission ou de stabilisation de la maladie.

Une étude plus approfondie a montré que, seules, étaient augmentées les phosphatases dites alcalines dont le pH optimum varie entre 8 et 9. Elles s'expriment en unité Bodansky, qui correspond à la quantité de phosphore minéral libérée en milligrammes pour 100 cc de plasma, à l'état normal la valeur des phosphatases alcalines varie entre 3 et 6 U.

Bien que non spécifique des tumeurs osseuses malignes, l'augmentation du taux des phosphatases alca'ines semble être en rapport avec le degré de des-

truction osseuse et c'est la maladie de Paget qui en fournit le chiffre le plus élevé parmi les affections osseuses et ce chiffre paraît encore plus élevé au cours d'une dégénérescence sarcomateuse dans l'ostéite déformante.

2°) *La calcémie* est habituellement normale, de même que l'étude des bilans calciques. Les variations de la calcémie que les auteurs ont pu constater doivent être interprétées comme le reflet d'une phase transitoire de la maladie et non comme un élément biologique fondamental de l'affection.

3°) *La phosphorémie* est de même habituellement normale mais elle est susceptible de variations dans les deux sens.

B) *Le test au gallium* 72.

Salaun, Porot et Girard pensent que la biopsie doit être réservée aux cas douteux, car cette biopsie présente certains inconvénients :

— risque d'hémorragie,
— risque de fistulation cutanée,
— risque de dissémination.

Le Drill biopsie peut rendre des services, mais :

— si l'os est trop compact, la réalisation technique est difficile.

— dans les tumeurs très vascularisées et très ostéolytiques, les fragments prélevés sont parfois insuffisants

et ils soulignent l'intérêt d'un test au gallium 72 d'une parfaite innocuité, à la recherche d'un défaut de fixation du radioisotope dans les zones de dégénérescence.

On sait que, tout au moins en ce qui concerne les os longs et les parties du bassin assimilables aux os longs (branche ischiopubienne et iliopubienne),

le gallium se fixe avec élection sur les tumeurs malignes et cela d'autant plus qu'elles sont plus ostéolytiques.

On sait également que, dans la maladie de Paget, la fixation de gallium est plus intense pour le squelette malade que pour l'os sain.

La mesure du taux de fixation en valeur absolue n'est pas possible. On en prend une notion relative en administrant du gallium marqué (Ga 72) et en mesurant l'activité au compteur de Geiger.

Desgrez, en utilisant cette méthode chez un pagétique présentant une dégénérescence chondrosarcomateuse de la hanche droite vérifiée par biopsie, trouve que la masse chondrosarcomateuse fixe plus de gallium que l'os sain mais moins bien que l'os pagétique. Mais nous pensons, comme O. Salaun, qu'il est encore trop tôt pour tirer des conséquences pratiques de ces données.

C) *L'artériographie.*

Dans l'ostéite déformante de Paget, l'artériographie montre une dilatation artérielle manifeste. A la limite de la zone malade, l'artère, jusque-là normale, se dilate brusquement. Les artères périostées, à peine visibles sur l'os sein, sont au niveau de l'os pagétique, nettement distendues, richement imprégnées de substance de contraste, dessinant des images arciformes en demi-anneau entourant l'os malade et se ramifiant à la surface. On peut admettre qu'une jambe atteinte de maladie de Paget est irriguée deux fois plus que la jambe correspondante.

L'existence d'anastomoses artério-veineuses visibles n'est pas admise par tous les auteurs.

Les caractères artériographiques des tumeurs ma-

lignes permettent de les différencier des images observées dans la maladie de Paget. En effet, dans les formations néoplasiques des membres, l'artériographie peut mettre en évidence non seulement des images directes (refoulement des vaisseaux normaux par la masse tumorale), mais aussi des signes directs permettant d'étudier le comportement vasculaire de la tumeur.

Les tumeurs malignes sont richement irriguées, les néovaisseaux sont abondants et larges, ils naissent d'une ou plusieurs artères mères et ont souvent un aspect broussailleux caractéristique. Tous ces vaisseaux tumoraux forment un réseau dont on ne peut pas suivre les méandres, tellement il manque d'ordre et d'harmonie. On ne peut, en particulier, séparer les images des artérioles et celles de veines qui s'enchevêtrent avec elles, ou celles des vastes lacunes qui compliquent encore les images. La substance de contraste stagne trop longtemps dans ces néovaisseaux, dont la paroi est totalement dépourvue de fibres élastique et musculaire contractile.

On note, surtout au niveau de la zone périphérique de la tumeur, une imprégnation anormalement précoce des veines. Cela est dû à l'existence d'anastomoses artérioveineuses qui court-circuitent le système capillaire.

Dos Santos a été le premier à signaler que, après le traitement radiothérapique efficace de la tumeur les néovaisseaux disparaissent.

Les tumeurs bénignes des os et des parties molles n'ont pas de vascularisation autonome spéciale, mais se contentent de modifier la vascularisation des parties molles voisines refoulées par la masse tumorale.

VI) EVOLUTION ET PRONOSTIC

L'évolution de l'ostéosarcome pagétique s'avère quelque peu différente suivant le type histologique.

A) *Dans les formes habituelles* concernant le sarcome ostéoblastique ou fibroblastique, l'évolution est rapide et fatale. On admet classiquement que l'évolution est encore plus rapide que celle de l'ostéosarcome primitif. SUMMERY et PRESSLY estiment que la survie moyenne n'excède pas 12 à 14 mois. Les survies plus longues sont celles rapportées par GERSTEL et JANKER (2 ans), COLEY et SHAPP (2 ans et demi). En fait, bien plus souvent la mort survient de 3 mois à 8 mois après le début apparent. Pour JAFFÉ, la mort survient dans les 6 mois, le plus souvent causée par les métastases pulmonaires.

1°) Les lésions locales progressent avec une rapidité déconcertante, les douleurs s'exagèrent de jour en jour et leur intensité ne tarde pas à nécessiter l'administration de morphine. La tuméfaction locale s'accuse, le processus sarcomateux envahit les tissus mous, des ulcérations locales peuvent apparaître. L'amputation pratiquée dès la plupart des cas d'atteinte des os longs ne réalise qu'un palliatif.

2°) Très rapidement, en effet, malgré une amputation précoce, on assiste parfois à l'éclosion de nodules sarcomateux dans le territoire susjacent à l'amputation, ceux-ci ne dépassant pas le territoire pagétique (l'observation de WANCKE, 1932) ; plus fréquemment d'autres localisations osseuses apparaissent ; en cas de localisation rachidienne, CAMPBELL et WHITFIELD ont pu observer, chez trois malades, des signes de compression de la moelle et de la queue de cheval.

A côté de ces localisations multiples apparaissent des métastases : leur fréquence est diversement interprètée ; certains, comme Cornill et Coll, admettent qu'elles sont rares. D'après eux, il n'y a pas d'atteinte viscérale et les autopsies qu'ils ont pratiquées n'ont jamais révélé de métastases. En fait, il semble que cette opinion soit excessive. Les nombreuses observations que nous avons eu l'occasion de consulter font état de métastases relativement fréquentes. Pour Battistelli, elles représentent un tiers des cas et pour Jaffe la presque totalité.

Les localisations métastatiques sont variables :

— Pleuropulmonaires : ce sont les plus fréquentes. Dans une observation de Paget lui-même, un malade atteint de sarcome de l'humérus fut atteint d'un épanchement pleural droit. D'après Layani et Durrupt, 50 % des malades présentent des métastases pleuropulmonaires, tantôt latentes, tantôt dénoncées par une toux rebelle, une dypsnée, des douleurs thoraciques qui incitent à pratiquer un cliché radiographique montrant une image en « lâcher de ballon » des plus suggestives. Il en était ainsi dans notre observation. Bétoulières et Romieu rapportent un épanchement pleural et les observations sont nombreuses dans la littérature.

— Cutanées : Layani et Durupt.

— Péritonéales : Prastica.

— Ganglionnaires : Layani et Durupt, ganglions hilaires et Manet, ganglions rétropéritonéaux, inguinaux et mésentériques. Cette dernière observation pose le problème de la dissémination par voie lymphatique extrêmement rare. Certains auteurs la nient et l'on a pu écrire « qu'il n'existe aucune adénopathie dans le territoire lymphatique ». Ce-

pendant cette observation de MANET, d'un ostéosarcome greffé sur une maladie de Paget du calcanéum, remet le problème en question. Il existait dans ce cas des ganglions inguinaux homolatéraux de même nature que le sarcome calcanéen.

3°) Peu à peu s'installe une cachexie progressive et le malade succombe, la mort étant parfois hâtée par une infection intercurente, le plus souvent pulmonaire.

B) *Dans les formes moins fréquentes* où l'histologie a pu déceler un réticulosarcome (BÉTOULIÈRES et ses coll.), le pronostic semble plus favorable. Du fait de la radio-sensibilité de ces sarcomes l'évolution peut se prolonger plusieurs années, les auteurs ayant observé des survies de 5 à 7 ans. Ce beau résultat, s'il présente un solide encouragement n'en demeure pas moins jusqu'à présent un fait absolument exceptionnel.

VII) TRAITEMENT

A) Les sarcomes ostéoblastiques, les fibrosarcomes, les sarcomes polymorphes s'avèrent inaccessibles à toute possibilité thérapeutique.

1°) Certes, l'amputation reste indiquée dans les ostéosarcomes localisés aux os longs ; elle a l'avantage non négligeable de supprimer le foyer douloureux et d'éviter l'apparition d'accidents ulcératifs, mais il n'existe aucune observation de guérison après amputation.

2°) Ces tumeurs étant radiorésistantes la radiothérapie locale demeure inopérante, de même que la radiumthérapie.

Nombre d'auteurs ont combiné ces différentes méthodes : radiumthérapie préopératoire, amputation, radiothérapie post-opératoire sans succès (Bradley, Coley et Sharp). Summery et Pressly concluaient récemment : « Il n'y a pas de traitement connu de cette affection. »

3°) Les méthodes médicamenteuses, parmi lesquelles les toxines de Coley ont eu un moment de faveur, ne semblent pas devoir être retenues. Nous avons vu que le trichloréthylamine, employé chez notre malade, a fait preuve de très peu d'efficacité.

B) Les réticulosarcomes seuls peuvent bénéficier de la radiothérapie qui s'avère efficace. Celle-ci est pratiquement indiquée dans les localisations aux os plats (crâne et bassin). Dans les localisations aux os longs dénoncées par une fracture, l'amputation a pu être pratiquée avec succès, celle-ci n'ayant pas été suivie de métastases ultérieures (Observation II de Bétoulières et coll.).

Dégénérescence sarcomateuse dans les autres dystrophies osseuses

I- *Tumeur à myéloplaxes ou ostéoclastomes.*

Il semble intéressant de consacrer quelques lignes à cette forme particulière de tumeur osseuse, étudiée par Robison, et désignée sous le nom de sarcome à cellules géantes. Pour cet auteur, en effet, « à côté des tumeurs à myéloplaxes existent des tumeurs ostéolytiques contenant des myéloplaxes, mais qui sont d'emblée histologiquement malignes, et qui vont ultérieurement donner des métastases et entraîner la mort dans la majorité des cas ». Ces tumeurs ne se caractérisent par aucun signe particulier : radiologiquement, l'on est en présence d'une géode siégeant à la métaphyse d'un os long et dépourvue de tout caractère de malignité.

Bien limitée, sans action constructive, sans réaction périostée, la géode souffle également des deux corticales : c'est, somme toute, l'aspect radiologique typique des tumeurs à myéloplaxes. Ce n'est que tardivement dans la règle générale, que s'ébauchent des signes classiques de malignité, à savoir réaction périostée nette, envahissement des parties molles. Quant à la disparition de la corticale, on sait qu'elle se voit fréquemment dans les tumeurs à myélo-

plaxes bénignes, et qu'elle peut aller jusqu'à la disparition complète de l'épiphyse.

Ainsi au début de l'affection, ni la clinique, ni la radiologie ne permettent de faire le diagnostic; c'est dire que devant toute tumeur à myéloplaxes, quel que soit son siège, quel que soit l'âge du sujet, il est indispensable de pratiquer une biopsie permettant une étude anatomo-pathologique complète. Celle-ci mettra en évidence des noyaux cellulaires volumineux présentant des atypies : gigantisme, multiplicité, avec nucléoles nombreux et volumineux; les anomalies de la prolifération vont emporter la conviction : mitoses anormales, monstrueuses et pluripolaires. Quant aux cellules géantes, elles sont de taille réduites, avec un petit nombre de noyaux, les anomalies nucléaires y sont peu fréquentes et il ne faut pas compter sur elles pour faire le diagnostic.

Cependant certains auteurs attachent une grande importance à la présence dans les coupes, de deux types de cellules géantes : le premier est semblable aux cellules géantes des tumeurs bénignes à myéloplaxes, volumineuses comportant un grand nombre de noyaux et sans atypies cellulaires. Le second type de cellule géante tumorale se distingue du précédent par sa taille beaucoup plus réduite, le nombre très limité (2 à 5) de ses noyaux qui présentent constamment des mitoses anormales. Enfin signalons un dernier caractère qui semble constant : c'est l'absence de toute formation osseuse, ostéoïde ou cartilagineuse au sein de ces tumeurs.

L'évolution clinique présente quelques particularités : elle se fait en règle vers la mort dans un délai de quelques mois à quatre ans et plus de 50 % des malades ayant subi une amputation, font

au bout de quelques mois une récidive sur le moignon. Quant aux métastases pulmonaires, elles sont très fréquentes.

1) *Exostoses ostéogéniques.*

Nos maîtres, Ducuing et Marquès, ont consacré une étude à une autre forme de dégénérescence sarcomateuse : celle survenant sur les exostoses ostéogéniques multiples.

Bien que peu fréquemment rencontrées, ces exostoses ne sauraient être considérées comme une rareté (Observation de Gadrat et Marquès, 1933) ; néanmoins, fait beaucoup plus exceptionnel, leur dégénérescence s'avère toujours possible (Schinz, Belot et Simcowitz).

Préludant à l'étude de l'observation qu'ils rapportent, les auteurs soulignent trois notions essentielles :

1° L'apparition des exostoses est insidieuse : c'est par un pur hasard, ou à l'occasion d'une gêne due à la présence d'une masse juxta-articulaire, que le diagnostic peut-être établi. De plus, les exostoses ne grossisent plus lorsque le squelette a achevé sa croissance.

2° A son origine, l'exostose est purement cartilagineuse ; ultérieurement le centre s'ossifie tandis que la périphérie demeure encore cartilagineuse.

3° L'examen radiologique, situant la localisation et la forme de ces productions osseuses, montrera une zone centrale répondant à du tissu spongieux entourée de formation d'os compact.

Des transformations malignes ont été observées en général aux dépens d'exostoses siégeant sur l'annulaire et le médius (Lenormand), l'omoplate (Du-

cuing et Marquès), l'humérus (Belot), l'os iliaque, le fémur, le péroné et l'omoplate.

Cliniquement, cette dégénérescence se traduit par une augmentation du volume rapide et nouvelle d'une exostose, alors que la croissance du squelette est terminée depuis longtemps. Parfois, il s'agit d'exostoses qui jusque-là indolores se mettent à faire souffrir brusquement le malade entraînant des douleurs particulièrement intenses.

L'examen radiologique ne répond pas toujours aux critères de malignité. Dans la plupart des cas l'image radiologique correspond à une tumeur importante, non homogène avec filaments et granulations plus denses. Dans une récente observation parisienne de Serre et Coll, les clichés n'avaient aucun caractère de malignité.

Il en est de même d'ailleurs au point de vue histologique. Ces mêmes auteurs ainsi que Limouzi et les toulousains Ducuing et Marquès n'ont pas pu apporter la preuve histologique de dégénérescence évidente.

Les lésions dans la majorité des cas sont celles d'un chondro-sarcome calcifié avec ses multiples tâches denses et irrégulières sans aucune structure osseuse.

Ces chondrosarcomes ont une évolution particulière. Les métastases pulmonaires sont très tardives et en cas d'intervention précoce, on ne noterait que rarement des récidives.

Conclusion

Cette observation nous a paru digne d'être rapportée pour l'ensemble des problèmes qu'elle pose et pour :

1) le caractère exceptionnel de la dégénéescence survenant avant la cinquantaine;
2) le caractère familial de la maladie dans ce cas;
3) la localisation de la tumeur au niveau du sternum qui est un fait rare;
4) enfin on peut se poser la question de savoir si le caractère familial de la maladie de Paget lui confère un potentiel évolutif malin plus accusé.

Quel que soit l'angle sous lequel on considère cet ostéosarcome, tout concorde à lui assigner une place très à part dans le cadre général des ostéosarcomes et à voir en cette complication, non pas une simple coïncidence fortuite, mais peut-être une conséquence directe de l'ostéite déformante causale.

1) La fréquence elle-même plaide en cette faveur. Bien que le taux de fréquence soit encore très débattu, nous pensons qu'il s'agit là d'une complication beaucoup plus fréquente qu'on ne le croit et

nous estimons que le sarcome présente une des étapes terminales non négligeables de la maladie de Paget, surtout chez les pagétiques ayant échappé aux accidents cardiovasculaires, aux infections intercurrentes sévères et ayant de ce fait atteint un âge avancé.

2) Tous les caractères cliniques de l'ostéosarcome pagétique sont des arguments des plus convaincants, les différenciant nettement de l'ostéosarcome primitif. En effet, contrairement à ce dernier :

a) Il s'observe toujours cez des sujets ayant dépassé la quarantaine et souvent largement ; s'il est classique de dire que le maximum de fréquence se situe entre 55 et 65 ans, nous pensons que chez le vieillard il est probablement plus fréquent que ne le pensent la plupart des auteurs.

b) La fréquence des fractures spontanées dans l'ostéosarcome pagétique s'oppose à leur relative rareté dans l'ostéosarcome primitif.

c) Surtout l'ostésarcome ne frappe que les territoires atteints par l'ostéite déformante, respectant immanquablement les os sains.

d) Enfin et surtout, c'est un sarcome à développement volontiers multicentrique. Nombre d'observations en témoignent.

Ce problème a été évoqué pour le malade dont nous rapportons l'observation. En effet, bien qu'à son entrée il n'ait été trouvé d'autre atteinte que le sternum, la survenue deux mois après, de localisation à la fois au niveau du poumon, de la colonne lombaire et du bassin, a fait discuter l'évolution d'emblée multicentrique. La tumeur sternale

n'ayant été peut-être dépistée qu'a cause de sa localisation superficielle.

La dégénérescence multicentrique paraît plus fréquente qu'on ne le croit et ceci pour trois raisons :

1°) Des images d'ostéosarcome ont pu être retrouvées en plusieurs points du squelette atteint par la maladie de Paget, alors que les lésions étaient restées cliniquement et radiologiquement muettes (Albertini et Speiser).

2°) Il n'est pas impossible que diverses flambées sarcomateuses, bien que contemporaines, ne soient pas dépistées en même temps, mais avec un certain décalage, étant donné la possibilité d'une période de latence et la discrétion des images radiologiques au début.

3°) Enfin il est possible qu'une étude radiologique systématique et complète des os pagétiques chez un sujet porteur d'un ostésarcome manifeste, puisse permettre de dépister d'autres localisations naissantes.

Il apparaît donc que cette notion de détermination ostéosarcomateuse multicentrique doive supplanter la possibilité de métastase osseuse, fait qui n'exclut pas pour autant la possibilité de métastase viscérale.

Ces cinq caractères très particuliers à l'ostéosarcome pagétique, que nous avons voulu réunir dans un esprit de synthèse, donnent bien à penser que cette complication est réellement la conséquence directe de l'ostéite déformante. L'histologie apporte à cette conception un argument d'une valeur incomparable. Albertini puis Paterni, Davie et Cooke, ont pu retrouver des nodules malins à distance du

foyer principal disséminés dans le même os et retrouver à leur endroit les trois stades : ostéite déformante, présarcomateuse, sarcome polymorphocellulaire. On assiste aussi à la transformation progressive, sans hiatus, d'un état dystrophique en état cancéreux.

Tout concorde donc pour conférer à la maladie de Paget une place dans l'étude des circonstances qui favorisent l'éclosion du cancer ; elle montre, en effet, le rôle que peuvent jouer les irritations ou mieux les inflammations chroniques dans la genèse des états cancéreux. J. MONTPELLIER considère la maladie de Paget comme un état précancéreux, car elle est, dit-il, « le siège de processus régénérateurs intenses et de longue durée. » Partageant un point de vue identique, SPEEDE remarque que le tissu osseux de la maladie de Paget a un âge cellulaire moindre que l'os normal, ce qui l'expose plus particulièrement aux transformations malignes.

Le Président de Thèse :

MARQUÈS

Vu, le Doyen :

LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer.

Toulouse, le 14 février 1961.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université :

Paul DOTTIN.

Bibliographie

1. ADLER, EICHNER. — Osteogenic Sarcoma of the Skull arising in Paget's Disease. — *Amer. Journ. Roentg. a. Radium*, 1959, 79, 648-652.
2. ALBERTINI. — Formation d'un sarcome à base d'une ostéite déformante de Paget. — *Wirchows Arch.*, 1928, vol. 268, fasc. 2.
3. BABONNEX, WIDIEZ. — Coexistence d'un ostéosarcome avec métastases vertébrales et la maladie de Paget localisée. — *Gaz. Hôp.*, 8 février 1928, 11, 189-190.
4. BATANDIER, LAQUIÈRE, FINE. — Coexistence d'image de tumeur maligne et de Paget. — *Journ. Radiol. et Electrol.*, 1951, 32, n° 7-8, 673.
5. BATTISTELLI. — Thèse de Paris, 1953.
6. BELL. — Osteitis deformans and tumors bones. — *Heb. Journ. Austral.*, 10 décembre 1927, supp. 16.
7. BIRD. — Sarcome compliquant la maladie osseuse de Paget : neuf cas. — *Arch. Surg.*, 6 juin 1927, t. I, vol. 1, n° 4.
8. BÉTOULIÈRES, ROMIEU, GUIBERT. — La dégénérescence maligne dans la maladie de Paget. Considérations pronostiques. — *Bull. Assoc. Sc. fr. Et. Cancer*, 1948, 47-63.
9. BRAYLISFORD. — La maladie osseuse de Paget, sa fréquence, son diagnostic, ses complications. — *Brit. Journ. Radiol.*, août 1938, n° 128.
10. BODENREIDER. — Dégénérescence sarcomateuse de la maladie de Paget. — *Journ. Radiol., et Electrol.* 1953, 549.
11. BRADLEY, COLEY, SHARP. — La maladie de Paget, affection prédisposant à l'ostéosarcome. — *Arch. Surg.*, décembre 1931, vol. 23, n° 6.

12. BUTHER, WOOLLEY. — Osteogenic sarcoma Arising from occipital hematoma. — *Radiology,* 29 février 1936, 236-237.

13. CAHAN et autres. — Sarcoma Arising in irradiated bone. Report of eleven cases. — *Cancer,* mai 1948, 329.

14. CAMPBELL, WITHFIELD. — Sarcome ostéogénique secondaire à la maladie de Paget : trois cas. — *New York States Journ. Med.,* 15 mai 1943, 43, 931-938.

15. COLEY, SHARP. — Paget's disease. A perdisposing factor to osteogenic sarcoma. — *Arch. Surg.,* 1931, 23, 918-936.

16. COLEY, STEWARD. — Bone sarcoma in Polyostitic fridsous dysphasia. — *Amer. Surg.,* 1945, 127, 872-881.

17. COLEY. — Neoplasm of Bone and Related Conditions. Their Etiology, Pathogenisis, Diagnostic and Treatment. — Paul B. Hoeber, Inc., New York, 1949, 66.

18. CORNIL, PAOLI, GASTAUT, SPITALLIER, CASANOVA. — *Com. Méd.* (B.-du-R.), 20 juin 1946.

19. DA COSTA, FUNK, BERGE, HAWK. — Osteitis deformans. *Public. Jefferson Med. College a. Hosp.,* 1915, 6, 1-44.

20. DAVIE, COOKE. — The supervention of osteogenic sarcoma in Paget's disease. — *Brit. Journ. Surg.,* octobre 1937, 25, 299-316.

21. DENIZET. — Un cas de dégénérescence sarcomateuse de la maladie de Paget. — Thèse de Paris, 1940.

22. DERMAN, PIZZOLATO, ZISKIND. — Sarcome ostéogénique multicentrique dans la maladie de Paget avec extension cérébrale. — *Amer. Journ. Roentg.,* février 1952, t. LXV, n° 2, 221-226.

23. DESGREZ H., GUÉRIN R. A., GUÉRIN M. T. — Discussion de la Communication de MM. NADAL, VIGNEAU et ANDRÉ, in *Journ. Radiol.,* 1955, 9-10, 784.

24. DUCUING J., MARQUÈS P. — Dégénérescence sarcomateuse d'une exostose ostéogénique. — *Journ. Radiol.,* 1944, t. XXVI, n° 1-2, 20.

25. FÉVRE. — *Encyc. Méd.-Chir.,* 1937.

26. GENNESSER, BOAS. — Acas of generalized osteitis deformans (Paget) with secondary malignent degeneration. — *Acta Radiol.,* Stockholm, septembre 1930, vol. 11, fasc. 4, n° 26.

27. GERTSEL, JANCKER. — Développement de sarcome à cellules fusiformes sur une lésion d'ostéite déformante de Paget unique. — *Deutsch. Zeitsch. f. Chir.*, 10 janvier 1933, 238-239.

28. GESCHICKTER, COPELAND. — Tumors of Bone. — Philadelphia a lippicoll. C°, 3e éd., 1949.

29. GORDET. — Thèse de Paris, 1937.

30. GOUGEROT, ISAY, STEHELIN. — Ostéosarcome du coude au cours de la maladie de Paget. — *Bull. Soc. franç. Dermat. et Syph.*, novembre 1931, n° 8.

31. GRIZAUD. — Ostéite fibreuse déformante de Paget. Ostéosarcome et traumatisme. — *Presse Méd.*, 20 juin 1936.

32. — Au sujet d'un ostéosarcome chez un malade atteint de maladie de Paget. — *Journ. Radiol.*, mars 1935, t. XIX.

33. CROSS, YELIN. — Un myélome multiple compliquant une maladie de Paget. — *Amer. Journ. Roentg. a. Rad.*, Springfield, 4 avril 1951, 585-591.

34. HAGUENAU, GALLY, DAUM. — Ostéosarcome au cours d'une maladie de Paget. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 25 mai 1934, 18, 786-793.

35. HATCHER. — Development of sarcoma in bone subjeted to Roentgen or Radium irradiation. — *Journ. Bone a. Joint Surg.*, avril 1945, 279-295.

36. JAFFÉ H. L. — Tumors and tumorous conditions of the bones and joints. — Lea et Febiger, édit., Philadelphia, 1958, 463-472.

36 *bis*. JEANNENEY, CRÉTIN. — Sarcome et maladie osseuse de Paget. — *Arch. Anat. Path.*, 1936, 13, n° 6, 663-673.

37. JEANNENEY, LAPORTE. — Ostéosarcome au cours d'une maladie de Paget. — *Gaz. hebd. Serv. méd. Bordeaux*, 10 septembre 1935, n° 35.

38. KOLLER. — *Helvetica Med. Acta*, 1946, 13.

39. KIENBOCKE, TELKA. — Paget sur sarcome multiple. — *Brit. Klin. Chir.*, 1935, supp. 62, n° 2, 246.

40. LASSERRE. — Maladie de Paget et complications. — *Bordeaux Chir.*, octobre 1936, an. 7, n° 4.

41. — Aspect particulier et complet de la maladie de Paget. *Gaz. hebd. Serv. méd. Bordeaux*, 5 avril 1936, an. 57, n° 4.

42. — La dégénérescence maligne de la maladie de Paget. Communica ion à la XXIIe Réunion annuelle de la Société française d'Orthopédie et de Traumatisme, 11 octobre 1947.

43. LAYANI, OLIVIER. — Ostéosarcome et maladie de Paget. — *Presse Méd.*, 1946, 54, 145-146.

44. LAYANI, DURUPT. — La dégénérescence sarcomateuse dans la maladie osseuse de Paget. — *Sem. Hôp. Paris*, 1950, 65, 3361-3371.

45. LAYANI, ASCHKENAZY, SEBAOUM. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1952, 68, 26-27, 987-994.

46. LEDOUX-LEBARD, LOTI. — Les aspects radiologiques de la dégénérescence sarcomateuse de la maladie de Paget. *Journ. Electrol.*, 1952, 115.

47. LESURE. — Sarcome ostéolytique sur maladie de Paget. *Rev. Méd. Nancy*, 1958, 83, 278-280.

48. LICHTENSTEIN. — Bone tumors. — C. V. Mos by C°, St Louis, 1952, 168-171.

49. LIÈVRE. — Ostéite déformante de Paget et traumatisme. *Presse Méd.*, 8 janvier 1936.

50. — Cinq cas de sarcome pagétique. — Ligue française contre le Rhumatisme, séance du 8 octobre 1952.

51. LIÈVRE. — Thèse de Paris, 1932.

52. LIÈVRE J. A., LIÈVRE J. A. (Mme). — Cinq observations de dégénérescence maligne dans l'ostéite déformante de Paget. — *Rev. Rhumat.*, 1953, 14-24.

53. MALLET, CASNE, LEFÈVRE. — Tumeurs à myéloplaxes et maladie de Paget. — *Paris Méd.*, 30 septembre 1941, 169-175.

54. MANEY. — Essaimage par voie lymphatique d'un sarcome surajouté à une maladie de Paget au calcanéum. — *Brit. Journ. Surg.*, juillet 1952, 40, n° 159, 84-89.

55. MARQUÈS P. — Conduite à tenir en présence d'un ostéosarcome. — *Ann. Chir.*, février 1957, vol. 11, n° 3-4.

56. MARQUÈS P., GRIMOUD, PONS. — La dégénérescence maligne dans les tumeurs à myéloplaxes. — *Journ. Radiol.*, 1946, t. XXIX, n° 3-4.

57. MATHEY-CORNAT. — Tumeurs des os chez les pagétiques. *Bull .et Mém. Soc. Radiol.*, mars 1930, 18, 167.

58. MONTPELLIER. — Les états précancéreux, 1941.

59. MOUCHET. — Maladie de Paget héréditaire à localisation vertébrale. — *Mém. Acad. Chir.*, Paris, 1941, 184.

60. NADAL R., VIGNEAU J., ANDRÉ J. — Dégénérescence maligne de la maladie osseuse de Paget. — *Journ. Electrol.*, 1955, 36, 782-785.

61. NEWSMAN. — Sur quatre-vingt-deux cas de maladie de Paget ; deux cas de chondrosarcome sur le tibia pagétique, nécessitant l'amputation. — *Journ. Bone a. Joint Surg.*, octobre 1946, n° 4, 798-804.

62. O'REILLY, RACE. — Osteitis deformans. — *Anast. Journ. Med.*, octobre 1932, 1, 497.

63. OSCHNER, GACE. — Osteogenic sarcoma developed in osteitis deformans. — *Surg. Clin. North. Amer.*, août 1930, t. X.

64. PACK, BRAND. — The development of sarcoma in mayositis ossificans. Report of three cases. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, juillet 1942, 119, 776.

65. PACKARD, STEELE, KIRKBRIDE. — Osteitis deformans. — *Amer. Journ. Med. Sc.*, octobre 1949, 122, 580-587.

66. PAGET. — Sur une forme d'inflammation chronique des os, ostéite déformante. — *Soc. Méd.-Chir. Trans.*, 1877, 60, 37, 63 ; *Med. Trans.*, Londres, 1882, 65, 225 ; *Illus. Med. News*, Londres, 1889, 2, 181.

67. PATERSON, TOLEDO, DI PIETRO. — Maladie de Paget et pseudosarcome. — *Rev. Orthop. y Trauma.*, octobre 1934.

68. PITHOIS. — Les tumeurs à myéloplaxes dans la dégénérescence maligne de Paget. — *Journ. Méd. Lyon*, 5 février 1952, 33, n° 77.

69. PONS, FOURNIER, AYROLLES (M^lle). — *Journ. Radiol. et Electrol.*, décembre 1960.

70. REICH, BRODSKY. — Coexistence d'un myélome multiple avec une maladie de Paget d'un os traité par la Stébarnidène. — *Journ. Bone a. Joint Surg.*, 1948, 30 A, 642-646.

71. ROUSSEL, SCHOUMACHER, PERNOT, HAEFELI. — Ostéosarcome sur maladie de Paget. — *Journ. Radiol. et Electrol.*, 1959, 193.

72. RUSSEL. — Ostéoclastome et association d'un ostéoclastome avec une ostéite déformante de Paget. — *Journ. Bone a. Joint Surg.*, mai 1949, n° 2, 281-290.

73. SABRAZÈS, RICHOU, JEANNENEY, MATHEY-CORNAT. — Tumeurs malignes et maladie de Paget. — *Journ. Méd. Bordeaux*, 25 aoot 1929, 10, n° 15, 670-671.

74. SALAUN, POROT, GIRARD. — Trois cas de dégénérescence sarcomateuse de la maladie de Paget. — *Journ. Radiol. et Electrol.*, 1956, 993.

75. SALAUN O. — La dégénérescence sarcomateuse de la maladie de Paget. — *Entretiens de Bichat*, 1956, 369-372.

76. SCHURSH, VEHLINGER. — Dégénérescence sarcomateuse de l'ostéite déformante de Paget. — *Schweiz. Med. Woch.*, 1938, 68, 631.

77. SEAR H. R. — Osteogenic Sarcoma, complication of osteitis deformans. — *Brit. Journ. Radiol.*, 1949, 22, 580-587.

78. SEAR. — Sarcome ostéogénique de l'ostéite déformante. — *Brit. Med. Journ.*, 1936, 1, 49.

79. SEGALE. — Os éite déformante de Paget et sarcome de l'humérus. — *Arch. Baklin. Chir.*, novembre 1928, 22, 482-500.

80. SÈZE (DE) S., LEFEBVRE. — Sarcome et maladie de Paget. *Rev. Rhumat.*, 1947, 14, 126-129.

81. SÈZÉ (DE) S., ROBIN, JURMAND, RENIER. — Dégénérescence sarcomateuse de la maladie de Paget. Quatre nouvelles observations. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1952, 68, 555-560.

82. SÈZE (DE) S., WELFLING. — Maladie de Paget familiale. — *Rev. Rhumat.*, 1950, n° 17, 23-26.

83. SHERMAN, SOONG. — Roentgen study of osteogenic sarcoma developing Paget's disease. — *Radiology*, 1954, 63, 48-58.

84. SNAPPER. — Traduction française, Masson, édit., Paris, 1938.

85. SNAPPER I. — Medical clinics on bone disease. A text and atlas. — New York, Interscience Publishers, 2e *éd.*, 1949.

86. SPEISER. — Dégénérescence sarcomateuse de l'ostéite déformante. — *Arch. f. Klin. Chir.*, janvier 1928.

87. STOHR. — Formation sarcomateuse de l'ostéite déformante de Paget. — *Ann. Surg.*, janvier 1946, 123. *Wiener Med. Woch.*, septembre 1929, an. 79, n° 39.

88. SUMMERY, PRESLY. — Sarcome compliquant la maladie de Paget. — *Ann. Surg.*, janvier 1946, 123.

89. VATEL, ABEL. — Dégénérescence des tumeurs à cellules géantes et la maladie de Paget. — *Chir.*, 1er mars, 11, fasc. 5, 148-151.

VATEL, ABEL. — A propos de l'évolution sarcomateuse de la maladie de Paget. — *Hambourg. Der Chir.*, 1939, an. 11.

90. VIGOT, DENIZET, HAROLD, BOAS. — Un cas d'ostéite de Paget généralisée avec dégénérescence maligne secondaire. — *Acta Radiol.*, 30 septembre 1930, 11, n° 62, 398-410.

91. VULPIAN (DE), KIRSCH. — Sur la transformation de la maladie de Paget en tumeur maligne. — *Paris Méd.*, 25 novembre 1953, n° 44, 622-625.

92. WOOLF. — Osteitis deformans with sarcomas. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, Londres, 23 avril 1950, t. XXIII.

Dépôt légal 1er trim. 61, Aa. 350
Imprimerie Toulousaine (Vve Lion) — 16, rue Lakanal